

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. September 2004 (30.09.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/082658 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/08**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/002318

(22) Internationales Anmeldedatum:  
6. März 2004 (06.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 12 346.6 20. März 2003 (20.03.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-  
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FRAATZ, Kristine**  
[DE/DE]; Lohrstr. 74, 51371 Leverkusen (DE). **MERTIN,**  
**Dirk** [DE/DE]; Oskar-Erbslöh-Str. 7, 40764 Langenfeld  
(DE). **HEEP, Iris** [DE/DE]; Grüner Weg 7a, 50859 Köln  
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;  
Law & Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CONTROLLED RELEASE SYSTEM CONTAINING SACCHAROSE ACETATE ISOBUTYRATE

(54) Bezeichnung: KONTROLLIERTES FREISETZUNGSSYSTEM ENTHALTEND SACCHAROSEACETATISOBUTYRAT

(57) Abstract: The invention relates to a system for the controlled release of pharmaceutically active substances, said system con-  
taining saccharose acetate isobutyrate (SAIB) and another solvent.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein System zur kontrollierten Freisetzung arzneilich wirksamer Substanzen, wel-  
ches Saccharoseacetatisobutytrat (SAIB) sowie ein weiteres Solvens enthält.



**WO 2004/082658 A1**

## KONTROLLIERTES FREISETZUNGSSYSTEM ENTHALTEND SACCHAROSEACETATISOBUTYRAT

Die Erfindung betrifft ein System zur kontrollierten Freisetzung arzneilich wirksamer Substanzen, welches Saccharoseacetatisobutyrat (SAIB) sowie ein weiteres Solvens enthält.

Es gibt eine umfangreiche Forschung auf dem Gebiet der kontrollierten Freisetzung von pharmazeutischen Wirkstoffen mittels bioabbaubarer Systeme. Sie haben den Vorteil, dass sie nicht nach  
5      Wirkstoffentleerung aus dem Körper entfernt werden müssen.

Einfach und somit kostengünstig sind bioabbaubare Systeme wie sie in WO 96/39995 (bzw. den korrespondierenden US-Patenten US 5747058 und US 5968542) beschrieben werden. Hierbei dient eine hochviskose Flüssigkeit, vorzugsweise Saccharoseacetatisobutyrat (SAIB) als Wirkstoffträger. Aufgrund der hohen Viskosität kann SAIB allerdings in der Regel nur nach Ver-  
10      dünnung mit einem geeigneten Lösungsmittel parenteral appliziert werden. Als geeignete Lösungsmittel werden in den Schriften Ethanol, Dimethylsulfoxid, Ethyllactat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Triacetin, N-Methylpyrrolidon, Propylencarbonat und Glykofurol genannt. Bislang für diesen Zweck nicht vorgeschlagene Solventien sind Glycerinformal und Solketal (Isopropylidenglycerol).  
15     

Es wurde gefunden, dass Glycerinformal und Solketal mit SAIB mischbar sind und sich auszeichnet zur Herstellung bioabbaubarer pharmazeutischer Systeme zur kontrollierten Freisetzung arzneilich wirksamer Substanzen eignen. Der Zusatz von Glycerinformal und/oder Solketal verbessert das Lösungsvermögen für viele Wirkstoffe, insbesondere für Fluorchinolone oder  
20      Analgetika wie z.B. Flupirtin. Durch den Einsatz von Glycerinformal und Solketal zusammen mit SAIB können somit bioabbaubare pharmazeutische Systeme zur retardierten Wirkstoff-Freisetzung erhalten werden.

Gegenstand der Erfindung ist daher:

Ein Arzneimittel, enthaltend:

- 25      (a)      einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil
- (b)      Saccharoseacetatisobutyrat (SAIB)
- (c)      als Solvens Glycerinformal oder Isopropylidenglycerol oder ein Gemisch davon.

Das Solvens wird typischerweise in einem Anteil von mindestens 5 Gew.-%, bevorzugt mindestens 10 Gew.-% besonders bevorzugt mindestens 15 Gew.-% eingesetzt, üblicherweise im

Bereich 5 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 70 Gew.-%, insbesondere 15 bis 60 Gew.-%, wobei die Angaben in Gew.-% jeweils bezogen sind auf das Gesamtgewicht der Formulierung.

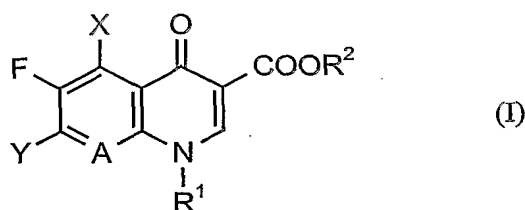
SAIB wird üblicherweise in Konzentrationen von maximal 80 Gew.-%, bevorzugt maximal 75 Gew.-% eingesetzt, beispielsweise im Bereich 5 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 75 Gew.-% jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung. Durch Variation der SAIB-Konzentration lassen sich verschiedene Freisetzungsscharakteristika erzielen:

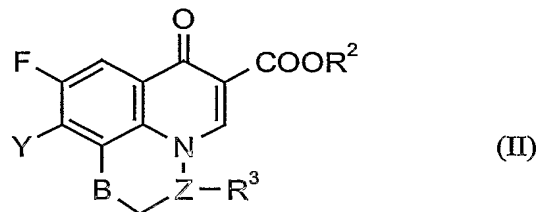
Gemäß einer Ausführungsform betrifft die Erfindung Depotformulierungen mit lang anhaltender Freisetzung; diese enthalten üblicherweise 50 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 60 bis 75 Gew.-% SAIB, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung. Aufgrund des hohen SAIB-Anteils ist in solchen Formulierungen der Anteil an Solvens zwangsläufig geringer, er ist in der Regel kleiner als 45 Gew.-%, bevorzugt kleiner als 40 Gew.-%, besonders bevorzugt kleiner als 30 Gew.-%.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Retardformulierungen mit nur leicht verzögerter Freisetzung des Wirkstoffs; diese enthalten üblicherweise 10 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 40 Gew.-% SAIB. Solche Retardformulierungen sind aufgrund des etwas langsameren Anflutens und eines geringeren Bursts des Wirkstoffs oft besser verträglich als Formulierungen, bei denen die Freisetzung des Wirkstoffs nicht verzögert wird.

Als pharmazeutisch wirksamer Bestandteil kommt ein pharmazeutischer Wirkstoff oder eine Kombination mehrerer Wirkstoffe in Frage. Bevorzugt werden in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln als pharmazeutische Wirkstoffe Fluorchinolone oder Analgetika wie z.B. Flupirtin eingesetzt. Fluorchinolone sind unter anderem Verbindungen, wie sie in folgenden Dokumenten offenbart sind: US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405 (Riker Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382 892 (Daiichi), US 4 704 459 (Toyama), als konkrete Beispiele seien genannt: Benofloxacin, Bifloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Danofloxacin, Difloxacin, Enoxacin, Enrofloxacin, Fleroxacin, Ibafoxacin, Levofloxacin, Lomefloxacin, Marbofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Orbifloxacin, Pefloxacin, Pipemidsäure, Temafloxacin, Tosufloxacin, Sarafloxacin, Sparfloxacin.

Eine bevorzugte Gruppe von Fluorchinolonen sind die der Formel (I) oder (II):

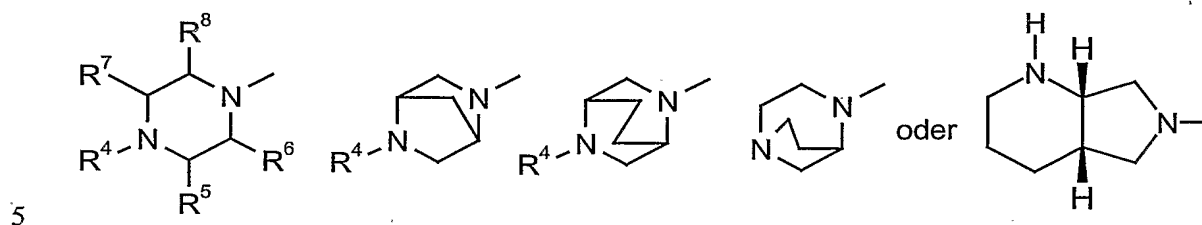




in welchen

X für Wasserstoff, Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, NH<sub>2</sub> steht,

Y für Reste der Strukturen



steht, worin

R<sup>4</sup> für gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Cyclopropyl, Acyl mit 1 bis 3 C-Atomen steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Thienyl oder Pyridyl steht,

10 R<sup>6</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht,

R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht,

sowie

15 R<sup>1</sup> für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, 2-Fluorethyl, Methoxy, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl oder Methylamino steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Methoxy oder 2-Methoxyethoxy substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sowie Cyclohexyl, Benzyl, 2-Oxopropyl, Phenacyl, Ethoxycarbonylmethyl, Pivaloyloxymethyl steht,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht und

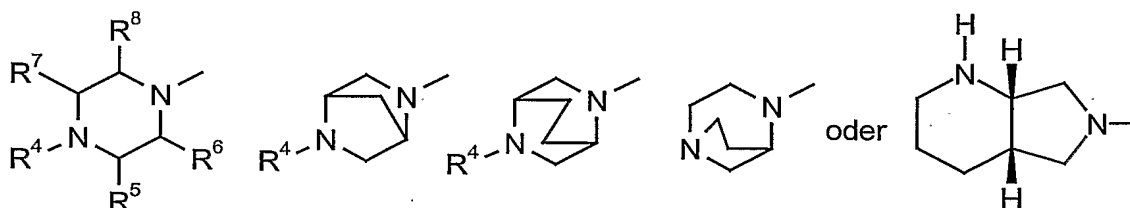
- A für Stickstoff, =CH-, =C(Halogen)-, =C(OCH<sub>3</sub>)-, =C(CH<sub>3</sub>)- oder =C(CN) steht,
- B für Sauerstoff, gegebenenfalls durch Methyl oder Phenyl substituiertes =NH oder =CH<sub>2</sub> steht,
- Z für =CH- oder =N- steht,
- 5 und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

Die Verbindungen der Formeln (I) und (II) können in Form ihrer Racemate oder in enantiomeren Formen vorliegen.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

- 10 A für =CH- oder =C-CN steht,
- R<sup>1</sup> für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl steht,
- R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht,
- Y für Reste der Strukturen



- 15 steht, worin
- R<sup>4</sup> für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Oxoalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht,
- R<sup>5</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht,
- R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,
- 20 und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

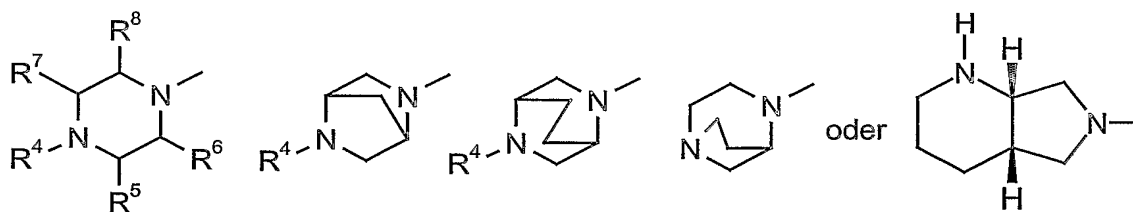
in welcher

A für =CH- oder =C-CN steht,

R<sup>1</sup> für Cyclopropyl steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

5 Y für Reste der Strukturen



steht, worin

R<sup>4</sup> für Methyl, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Ethyl steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

10 R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

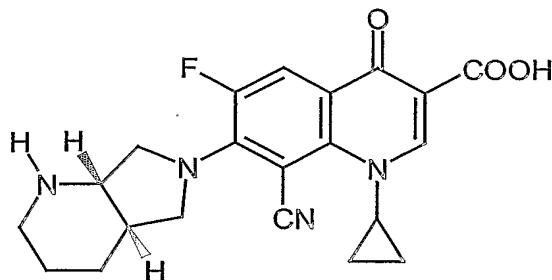
und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

Als Salze kommen pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze und basische Salze in Frage.

Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Galacturonsäure, Gluconsäure, Embonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure zu verstehen. Ferner lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an saure oder basische Ionenaustauscher binden. Als pharmazeutisch verwendbare basische Salze seien die Alkalisalze, beispielsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, die Erdalkalisalze, beispielsweise die Magnesium-, oder Calciumsalze; die Zinksalze, die Silbersalze und die Guanidiniumsalze genannt.

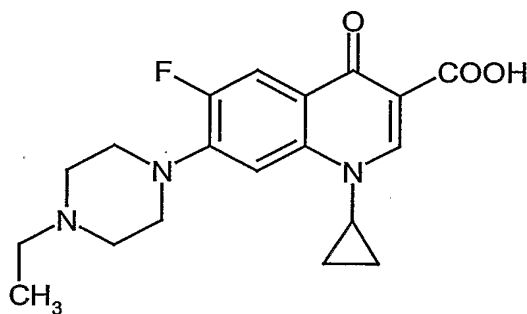
Unter Hydraten werden sowohl die Hydrate der Fluorchinolone selbst als auch die Hydrate von deren Salzen verstanden.

Als besonders bevorzugte Fluorchinolone seien die in WO 97/31001 beschriebenen Verbindungen genannt, insbesondere 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Pradofloxacin) mit der Formel

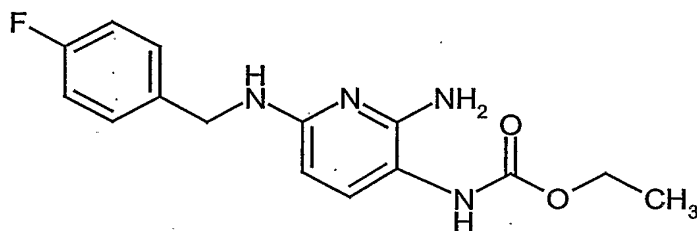


5 Weiterhin besonders bevorzugt eingesetzt wird Enrofloxacin:

1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure



Weiterhin als Wirkstoff bevorzugt ist das Analgetikum Flupirtin der folgenden Formel:



10 Flupirtin kann ebenfalls in Form seiner pharmazeutisch verwendbaren Salze eingesetzt werden, bevorzugt Salze mit Säuren, wie zum Beispiel das Hydrochlorid oder das Maleat.

Der pharmazeutisch wirksame Bestandteil wird üblicherweise in einem Anteil von 0,1 bis 20 Gew.-%, bevorzugt von 0,1 bis 15 Gew.-%, insbesondere von 1 bis 15 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Arzneimittels eingesetzt. Für Nutztiere sind relativ hohe Konzentrationen von 1 bis 15 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 15 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Arzneimittels üblich. Bei Hobbytieren, wie z. B. Hunden und Katzen sind etwas niedrigere Konzentrationen im

Bereich 0,1 bis 12 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 6 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Arzneimittels üblich.

Die Arzneimittel können auch Kosolventien enthalten, die die Viskosität der Formulierungen herabsetzen. Diese werden üblicherweise in Anteilen von 1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt von 3 bis 8 Gew.-% eingesetzt. Als Kosolventien seien beispielsweise genannt: Pharmazeutisch verträgliche Alkohole, Dimethylsulfoxid, Ethyllactat, Ethylacetat, Triacetin, N-Methylpyrrolidon, Propylen-carbonat, Glycofurol, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, Glycerin und Polyethylenglykole. Als Kosolvenz eignen sich insbesondere pharmazeutisch verträgliche Alkohole, wie z.B. Ethanol, Benzylalkohol oder n-Butanol. Auch Mischungen der vorstehend genannten Lösungsmittel können als Kosolvenz eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel zeichnen sich durch gute Löslichkeitseigenschaften für Wirkstoffe aus, so dass in vielen Fällen auch mit der neutralen Form des Wirkstoffs (z.B. zwitter-ionische Form bei den Chinolonantibiotika) ausreichende Wirkstoffkonzentrationen in dem Arzneimittel erreicht werden. So können in Abhängigkeit von dem Wirkstoff und seinem iso-elektrischen Punkt Mittel hergestellt werden, deren pH-Wert vorteilhafterweise in der Nähe des Neutralpunktes liegt, vorzugsweise bei pH 6 bis 8. Üblicherweise werden bei Arzneimitteln, z. B. bei Injektionsformulierungen, extreme pH-Werte vermieden, da die Verträglichkeiten und Stabilitäten in der Nähe von pH 7 in der Regel besser sind. Als Beispiel seien erfindungsgemäße Formulierungen des Pradofloxacin genannt, in denen das Pradofloxacin bei pH 7,4 in ausreichendem Maße löslich ist. Der pH-Wert wird eingestellt, indem man den erfindungsgemäßen Mitteln pharmazeutisch annehmbare Säuren oder Basen, z.B. als wässrige Lösung, zusetzt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können hergestellt werden, indem man das Solvens mit SAIB mischt und den Wirkstoff in der Mischung gelöst. Kosolventien sowie weitere Inhaltsstoffe können bereits dem Solvens zugegeben oder später zugemischt werden.

Alternativ kann der Wirkstoff zunächst im Solvens gelöst werden, dieser Lösung fügt man dann ggf. weitere Kosolventien zu und gibt schließlich das SAIB zu.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich generell für die Anwendung bei Mensch und Tier. Bevorzugt werden sie in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren eingesetzt.

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze,



Chinchilla, Waschbär sowie Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben und Vogelarten für Heim- und Zoohaltung.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

- 5 Zu den Hobbytieren gehören Kaninchen, Hamster, Meerschweinchen, Mäuse, Pferde, Reptilien, entsprechende Vogelarten, Hunde und Katzen.

Weiterhin seien Fische genannt, und zwar Nutz-, Zucht-, Aquarien- und Zierfische aller Altersstufen, die in Süß- und Salzwasser leben.

- 10 Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen bei Hobbytieren wie Pferden, Katzen und Hunden eingesetzt. Insbesondere eignen sie sich für die Anwendung bei Katzen und Hunden.

Beispiele für bevorzugte Nutztiere sind Rind, Schaf, Schwein und Huhn.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

- 15 Die hier beschriebenen Formulierungen können auf verschiedene Arten dem Zielorganismus (Mensch oder Tier) zugeführt werden. Sie können beispielsweise parenteral (z.B. subcutan, intramuskulär, intraperitoneal), dermal, oral, rectal, vaginal oder nasal appliziert werden, wobei die parenterale Applikation bevorzugt ist.

- 20 Bevorzugt werden die Formulierungen als Lösungen, Paste, Suspension oder Emulsion gegeben. Sofern eine Lösung injiziert wird, diffundiert die geringe Menge des Lösungsmittels in das umliegende Gewebe oder die interstitielle Flüssigkeit und hinterlässt ein hochviskoses Depot, aus dem der Wirkstoff verzögert freigesetzt wird. Durch Zusatz eines Additivs, wie z.B. eines Polymers kann die Abbaugeschwindigkeit des Depots verlangsamt werden.

- 25 Als biologisch abbaubare Polymere oder Oligomere seien beispielsweise genannt: Poly(lactide), Poly(lactid-coglycolide), Poly(glycolide), Poly(caprolactone), Polyamide, Polyanhydride, Polyaminosäuren, Polyorthoester, Polycyanacrylate, Poly(phosphazine), Poly(phosphorester), Polyesteramide, Polydioxanone, Polyacetale, Polyketale, Polycarbonate, Polyorthocarbonate, abbaubare Polyurethane, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyalkylenoxalate, Polyalkylen-succinate, Poly(äpfelsäure), Chitin, Chitosan, sowie Copolymere, Terpolymere, oxidierte Cellulose oder Kombinationen oder Mischungen der vorstehend genannten Materialien. Beispiele für Poly-(alpha-hydroxysäuren) sind unter anderem: Poly(glycolsäure), Poly(DL-Milchsäure) und Poly(L-

Milchsäure) und deren Copolymere. Beispiele für Polylactone sind unter anderem: Poly(epsilon-caprolacton), Poly(delta-valerolacton) und Poly(gamma-butyrolacton).

Als nicht biologisch abbaubare Polymere oder Oligomere seien beispielsweise genannt: Polyacrylate, Ethylen-Vinylacetat-Polymere, Cellulose und Cellulose-Derivate, Acyl-substituierte Celluloseacetate und Derivate davon, nicht-abbaubare Polyurethane, Polystyrole, Polyvinylchlorid, Polyvinylfluorid, Polyvinylimidazol, chlorsulfonierte Polyolefine und Polyethylenoxid; davon bevorzugt sind beispielsweise: Polyethylen, Polyvinylpyrrolidon, Ethylen-Vinylacetat, Polyethylenglycol, Celluloseacetatbutyrat („CAB“) und Celluloseacetatpropionat („CAP“).

Je nach Art der Formulierung und Applikationsform können die erfindungsgemäßen Arzneimittel weitere übliche, pharmazeutisch verträgliche Zusatz- und Hilfsstoffe enthalten. Als Beispiele seien genannt

- Konservierungsstoffe wie zum Beispiel Carbonsäuren (Sorbinsäure, Propionsäure, Benzoesäure, Milchsäure), Phenole (Kresole, p-Hydroxybenzoesäureester wie Methylparaben, Propylparaben etc.), aliphatische Alkohole (Benzylalkohol, Ethanol, Butanol etc.), quartäre Ammoniumverbindungen (Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid)
- Antioxidantien wie zum Beispiel Sulfite (Na-sulfit, Na-metabisulfit), organische Sulfide (Cystin, Cystein, Cysteamin, Methionin, Thioglycerol, Thioglykolsäure, Thiomilchsäure) Phenole (Tocopherole, wie auch Vitamin E und Vitamin-E-TPGS (d-alpha-Tocopherylpolyethylenglykol-1000-succinat), Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Octyl- und Dodecylgallat), organische Säuren (Ascorbinsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure) und deren Salze und Ester
- Netzmittel wie zum Beispiel Fettsäuresalze, Fettalkylsulfate, Fettalkylsulfonate, lineare Alkylbenzolsulfonate, Fettalkylpolyethylen-glykolethersulfate, Fettalkylpolyethylenglykol-ether, Alkylphenolpolyethylenglykolether, Alkylpolyglykoside, Fettsäure-N-methylglucamide, Polysorbate, Sorbitanfettsäureester und Poloxamere.
- Pharmazeutisch akzeptable Farbstoffe wie zum Beispiel Eisenoxide, Carotinoide, etc.

Die Verwendung von SAIB in Kombination mit den genannten Solventien führt zu Arzneimitteln mit guter Löslichkeit und Stabilität des Wirkstoffs. Weiterhin zeichnet sich das erfindungsgemäße Arzneimittel durch gute Verträglichkeit insbesondere nach parenteraler Gabe aus. Darüber hinaus lässt sich die Wirkstofffreisetzung beeinflussen.

**Beispiele**

- Die Formulierungen der folgenden Beispiele werden hergestellt, indem die Solventien bzw. Kosolventien mit SAIB gemischt und die verschiedenen Wirkstoffe (Pradofloxacin, Enrofloxacin, Flupirtin) in den Mischungen gelöst werden. Der pH-Wert der Lösungen kann durch Zugabe von Säuren oder Basen eingestellt werden. Es resultieren klare Lösungen von mittlerer Viskosität. Die Lösungen werden sterilfiltriert und in geeignete Behältnisse überführt. (Prozentangaben in Gewichtsprozent bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Präparats).

**Beispiel 1**

- 40 % SAIB
- 10 3 % Pradofloxacin
- 3 % n-Butanol
- 5 % Ethanol
- 1,7 % 1N-HCl
- ad 100 % Glycerinformal
- 15 3 g Pradofloxacin werden in einem Gemisch aus 3 g n-Butanol, 5 g Ethanol, 40 g SAIB, und 47,3 g Glycerinformal gelöst. Zum Einstellen des pH-Wertes auf ca. 7,4 werden 1,7 g 1N-Salzsäure zu der Lösung gegeben.

**Beispiel 2**

- 20 40 % SAIB
- 1 % Enrofloxacin
- 5 % Ethanol
- ad 100 % Solketal
- 1 g Enrofloxacin werden in einem Gemisch aus 40 g SAIB, 5 g Ethanol und 54 g Solketal gelöst.

Beispiel 3

30 % SAIB

1,5 % Pradofloxacin

3 % n-Butanol

5 ad 100 % Solketal

1,5 g Pradofloxacin werden in einem Gemisch aus 3 g n-Butanol, 30 g SAIB und 65,5 g Solketal gelöst.

Beispiel 4

50 % SAIB

10 5 % Flupirtin

5 % Ethanol

ad 100 % Glycerinformal

5 g Flupirtin werden in einem Gemisch aus 5 g Ethanol, 50 g SAIB und 40 g Glycerinformal gelöst.

15 Beispiel 5

10 % SAIB

6 % Pradofloxacin

5 % Ethanol

2,4 % 1N-HCl

20 ad 100 % Glycerinformal

6 g Pradofloxacin werden in einem Gemisch aus 5 g Ethanol, 10 g SAIB und 76,6 g Glycerinformal gelöst. Zum Einstellen des pH-Wertes auf ca. 7,4 werden 2,4 g 1N-Salzsäure zu der Lösung gegeben.

**Patentansprüche**

1. Arzneimittel enthaltend:
  - (a) einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil
  - (b) Saccharoseacetatisobutyrat (SAIB)
  - 5 (c) als Solvens Glycerinformal oder Isopropylidenglycerol oder ein Gemisch davon.
2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, enthaltend zusätzlich ein Kosolvenz.
3. Arzneimittel gemäß Anspruch 2, enthaltend als Kosolvenz einen pharmazeutisch verträglichen Alkohol.
4. Arzneimittel gemäß Anspruch 3, enthaltend als Kosolvenz Ethanol, n-Butanol oder  
10 Benzylalkohol.
5. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, enthaltend SAIB in einer Menge von maximal 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung.
6. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, enthaltend ein Fluorchinolon.
7. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, enthaltend Enrofloxacin.
- 15 8. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, enthaltend Pradofloxacin.
9. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, enthaltend Flupirtin.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/002318

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/15734 A (SOUTHERN BIOSYSTEMS INC) 8 March 2001 (2001-03-08) page 1, paragraph 1 page 16, last paragraph page 33, line 1 - page 36, line 17 claims 1,31,41,42	1,2
Y	claim 42	1,2
Y	US 5 747 058 A (HOLL RICHARD J ET AL) 5 May 1998 (1998-05-05) column 2, line 41 - line 46 column 5, line 64 - column 6, line 28 column 7, line 32 - column 8, line 18 column 10, line 12 - line 30 claims 2,5,6 example 7	1,2
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2004

Date of mailing of the international search report

25/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VON EGGELKRAUT, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/002318

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	<p>WO 2004/032898 A (BAYER HEALTHCARE AG ; BECKER SABINE (DE); MERTIN DIRK (DE); BEDDIES GE) 22 April 2004 (2004-04-22) page 1, line 4 - line 11 page 3, line 10 - page 4, line 6 examples 1-3</p> <p>-----</p>	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/002318

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0115734	A	08-03-2001	US 6413536 B1	02-07-2002
			AU 7331900 A	26-03-2001
			CA 2382540 A1	08-03-2001
			EP 1212092 A2	12-06-2002
			JP 2003508449 T	04-03-2003
			WO 0115734 A2	08-03-2001
			US 2004101557 A1	27-05-2004
<hr/>				
US 5747058	A	05-05-1998	AU 698281 B2	29-10-1998
			AU 6273196 A	30-12-1996
			BR 9609033 A	14-12-1999
			CA 2222567 A1	19-12-1996
			CN 1192131 A	02-09-1998
			EP 1006935 A1	14-06-2000
			JP 11507278 T	29-06-1999
			WO 9639995 A1	19-12-1996
			US 2004101557 A1	27-05-2004
			US 6413536 B1	02-07-2002
			US 5968542 A	19-10-1999
<hr/>				
WO 2004032898	A	22-04-2004	DE 10242088 A1	25-03-2004
			WO 2004032898 A2	22-04-2004
<hr/>				



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002318

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/15734 A (SOUTHERN BIOSYSTEMS INC) 8. März 2001 (2001-03-08) Seite 1, Absatz 1 Seite 16, letzter Absatz Seite 33, Zeile 1 - Seite 36, Zeile 17 Ansprüche 1,31,41,42	1,2
Y	Anspruch 42	1,2
Y	US 5 747 058 A (HOLL RICHARD J ET AL) 5. Mai 1998 (1998-05-05) Spalte 2, Zeile 41 - Zeile 46 Spalte 5, Zeile 64 - Spalte 6, Zeile 28 Spalte 7, Zeile 32 - Spalte 8, Zeile 18 Spalte 10, Zeile 12 - Zeile 30 Ansprüche 2,5,6 Beispiel 7	1,2
	----- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Juni 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/06/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

VON EGELKRAUT, S

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
T	WO 2004/032898 A (BAYER HEALTHCARE AG ; BECKER SABINE (DE); MERTIN DIRK (DE); BEDDIES GE) 22. April 2004 (2004-04-22) Seite 1, Zeile 4 - Zeile 11 Seite 3, Zeile 10 - Seite 4, Zeile 6 Beispiele 1-3 -----	1-9

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002318

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0115734	A	08-03-2001	US 6413536 B1	02-07-2002
			AU 7331900 A	26-03-2001
			CA 2382540 A1	08-03-2001
			EP 1212092 A2	12-06-2002
			JP 2003508449 T	04-03-2003
			WO 0115734 A2	08-03-2001
			US 2004101557 A1	27-05-2004
<hr/>				
US 5747058	A	05-05-1998	AU 698281 B2	29-10-1998
			AU 6273196 A	30-12-1996
			BR 9609033 A	14-12-1999
			CA 2222567 A1	19-12-1996
			CN 1192131 A	02-09-1998
			EP 1006935 A1	14-06-2000
			JP 11507278 T	29-06-1999
			WO 9639995 A1	19-12-1996
			US 2004101557 A1	27-05-2004
			US 6413536 B1	02-07-2002
			US 5968542 A	19-10-1999
<hr/>				
WO 2004032898	A	22-04-2004	DE 10242088 A1	25-03-2004
			WO 2004032898 A2	22-04-2004
<hr/>				